



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original

## Efecto del condroitín sulfato en la sinovitis de pacientes con artrosis de rodilla

Laura Tío<sup>a,\*</sup>, Cristobal Orellana<sup>b</sup>, Selene Pérez-García<sup>c</sup>, Laura Piqueras<sup>d</sup>, Paula Escudero<sup>e</sup>, Yasmina Juarranz<sup>c</sup>, Natalia Garcia-Giralt<sup>a</sup>, Francisco Montañés<sup>f,g</sup>, Aina Farran<sup>a</sup>, Pere Benito<sup>a,f</sup>, Rosa P. Gomariz<sup>c</sup>, María-Jesús Sanz<sup>d,e</sup> y Jordi Monfort<sup>a,f</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Investigación Médica Hospital del Mar (IMIM), Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Reumatología, Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

<sup>c</sup> Departamento de Biología Celular, Facultad de Biología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>d</sup> Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España

<sup>e</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

<sup>f</sup> Unidad de Reumatología, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>g</sup> Centro de Atención Primaria Vila Olímpica, PAMEM, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 12 de septiembre de 2016

Aceptado el 14 de diciembre de 2016

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Artrosis de rodilla

Condroitín sulfato

Dolor

Sinovitis

Tratamiento

Mediadores inflamatorios

### R E S U M E N

**Objetivo:** Evaluar mediante ecografía el efecto del condroitín sulfato (CS) en la sinovitis de pacientes con artrosis (OA) de rodilla, y colaborar en el conocimiento de los mecanismos bioquímicos involucrados en la inflamación sinovial.

**Métodos:** Estudio controlado, aleatorizado, ciego simple de 70 pacientes con OA de rodilla tratados durante 6 meses con CS o paracetamol (PCT). Los pacientes fueron visitados a tiempo basal, a las 6 semanas, y a los 3 y 6 meses para valorar el estado de su OA según los siguientes parámetros: sinovitis evaluada mediante ecografía (según definición de expertos OMERACT); dolor y función, mediante la escala visual analógica y el índice de Lequesne; y concentración de mediadores inflamatorios en suero y líquido sinovial, mediante ELISA.

**Resultados:** El tratamiento con CS redujo en un 50% el número de individuos que presentaban sinovitis; sin embargo, se observó un incremento de un 123% en el grupo tratado con PCT. En los pacientes sin sinovitis inicial, se observó el establecimiento de esta en un 85,71 y 25% de los casos tratados con PCT y CS, respectivamente. Ambas terapias mejoraron la función articular, pero únicamente el tratamiento con CS produjo una mejora significativa del dolor al final del tratamiento. Se observó una asociación entre el tratamiento con CS y los cambios en la concentración de RANTES y UCN en el líquido sinovial.

**Conclusiones:** El tratamiento con CS tiene un efecto mantenido beneficioso, previniendo la aparición de sinovitis o disminuyendo su presencia, así como reduciendo los síntomas de la artrosis. El PCT también mejora los síntomas clínicos, pero no tiene ningún efecto sobre la inflamación. Las variaciones observadas en la concentración de RANTES y UCN podrían estar relacionadas con el efecto antiinflamatorio asociado al tratamiento con CS.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Effect of chondroitin sulphate on synovitis of knee osteoarthritic patients

#### A B S T R A C T

**Objective:** To evaluate by ultrasonography the effect of chondroitin sulfate (CS) on synovitis in patients with knee osteoarthritis (KOA). To collaborate in the understanding of the biochemical mechanisms involved in the synovial inflammation process.

**Methods:** Randomized, single-blind, controlled trial involving 70 patients with primary KOA treated for 6 months with CS or acetaminophen (ACT). Evaluation of KOA status at baseline, 6 weeks, 3 and 6 months included: ultrasonography to assess synovitis (following the OMERACT expertise group definition), visual

#### Keywords:

Knee osteoarthritis

Chondroitin sulfate

Pain

Synovitis

Treatment

Inflammatory mediators

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ltio@imim.es (L. Tío).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.045>

0025-7753/© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Tío L, et al. Efecto del condroitín sulfato en la sinovitis de pacientes con artrosis de rodilla. Med Clin (Barc). 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.045>

analogue scale and Lequesne index to measure pain and function, and ELISA to quantify inflammatory mediators in serum and synovial fluid.

**Results:** Synovitis presence was reduced by 50% in the CS group while a 123% increase was observed in ACT group. Conversely, patients without initial synovitis and treated with ACT reached 85.71% synovitis onset, but only 25% in CS group. Both therapies improved articular function, but only CS resulted in significant pain improvement at the end of the treatment. Changes in RANTES and UCN synovial fluid concentration were associated with CS treatment.

**Conclusions:** Treatment with CS had a sustained beneficial effect, preventing synovitis onset or reducing its presence as well as reducing KOA symptoms. ACT ameliorated clinical symptoms but had no effect on inflammation. The CS anti-inflammatory effect could be related to the observed changes in RANTES and UCN concentration.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La artrosis (OA) es la enfermedad musculoesquelética con mayor prevalencia. Afecta a alrededor del 3,6% de la población a nivel mundial, es una de las principales causas de incapacidad crónica y está asociada a elevados costes sanitarios y socioeconómicos<sup>1</sup>. A nivel histológico, se caracteriza por una degeneración articular progresiva, con inflamación crónica subyacente, junto con presencia de osteofitos, degradación del cartílago, cambios en el hueso subcondral y diversos grados de inflamación sinovial (sinovitis). Aunque la sinovitis se consideró inicialmente un fenómeno tardío del curso de la enfermedad, en la actualidad se ha demostrado y se reconoce como una característica distintiva temprana vinculada al desarrollo del dolor y a la progresión del daño estructural<sup>2</sup>. Por lo tanto, su detección podría ser clínicamente útil no solo para comprender la progresión individual de la OA del paciente, sino también para el desarrollo de nuevos tratamientos que podrían lograr mejores resultados. En 2005 expertos del grupo OMERACT publicaron tanto la definición de la sinovitis como las directrices para su identificación mediante ecografía. Su definición de sinovitis, como la presencia de hipertrofia sinovial y/o derrame articular, aporta alta sensibilidad y especificidad tanto en el entorno clínico como en el ámbito de la investigación<sup>3,4</sup>. En la aparición y persistencia de la sinovitis influyen múltiples vías y mediadores inflamatorios, que incluyen las citocinas proinflamatorias, el *nitric oxide* (NO, «óxido nítrico»), la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), las quimiocinas, la sustancia P y diversos neuropéptidos (NP). Entre las citocinas proinflamatorias, IL-1 $\beta$  desempeña un papel central en la fisiopatología de la OA a través de la inducción de las *matrix metalloproteinases* (MMP, «metaloproteasas de matriz»), la estimulación de la producción de NO (así como otras citocinas proinflamatorias) y la inducción de la apoptosis en los condrocitos<sup>5,6</sup>. Por otro lado, las quimiocinas son mediadores potentes de la adhesión y la migración celular, implicadas en la circulación leucocitaria y en la regulación de la angiogénesis. Se han detectado diversas quimiocinas en el líquido sinovial (LS) de los pacientes artrósicos, tales como IL-8 (CXCL-8), CXCL-16, fractalquina (CX<sub>3</sub>CL1), MCP-1 (CCL2) y RANTES (CCL5), entre otras<sup>7-11</sup>. Por último, algunos NP, tales como el *corticotropin releasing factor* (CRF, «factor de liberación de corticotropina»), la urocortina (UCN) y el *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP, «péptido intestinal vasoactivo»), modulan la expresión de los mediadores remodeladores de la matriz extracelular, contribuyendo a la patogénesis de la OA<sup>12</sup>. A nivel local, CRF y UCN son secretados en el entorno de la articulación artrósica y regulan la inflamación<sup>13,14</sup>. La presencia e interrelaciones de estos NP y sus receptores han sido descritas en los sinoviocitos de tipo fibroblástico de los pacientes artrósicos<sup>15,16</sup>.

El tratamiento actual de la OA incluye enfoques no farmacológicos, farmacológicos y quirúrgicos. Las terapias farmacológicas consisten principalmente en la administración de fármacos que reducen los síntomas, tales como los antiinflamatorios y los

analgésicos, y los *symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis* (SYSADOA, «fármacos de acción sintomática lenta para el tratamiento de la artrosis»), que pueden ejercer también cambios estructurales beneficiosos sobre las articulaciones afectadas por la artrosis<sup>17</sup>. Dichos agentes incluyen la glucosamina, el condroitín sulfato (CS) y el ácido hialurónico, entre otros.

Diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han apuntado que el CS, un glicosaminoglicano natural y un componente principal de la matriz extracelular del cartílago, tiene propiedades antiinflamatorias, anabólicas, anticatabólicas y antiapoptóticas<sup>18</sup>. Estos efectos antiinflamatorios los ejerce a través de la inhibición de la NO sintasa, de la reducción en la liberación de citocinas y de la disminución de los niveles de PGE<sub>2</sub><sup>19</sup>. Las propiedades anticatabólicas y anabólicas están vinculadas a la capacidad del CS para inducir la síntesis de los proteoglicanos y diversos tipos de colágeno, así como inhibir algunas colagenasas y agregasas<sup>20</sup>. Además, los efectos antiapoptóticos del CS están asociados a la reducción de la traslocación del factor nuclear  $\kappa$ B, la disfunción de la vía de señalización de las MAP cinasas, y la inhibición de caspasa-3 y la activación de la 7<sup>19</sup>.

A nivel clínico, aunque hay cierta controversia en la evidencia que describe el beneficio del tratamiento con CS en los pacientes con OA<sup>21</sup>, existen numerosos ensayos clínicos<sup>22,23</sup> y metaanálisis<sup>24,25</sup> que describen al CS como un tratamiento útil para mejorar los síntomas y modificar la estructura articular. Los datos del ensayo clínico *Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial* (GAIT) mostraron que el tratamiento con CS mejoraba significativamente las manifestaciones clínicas de la sinovitis tales como la inflamación y/o el derrame articular de la rodilla a los 6 meses de seguimiento<sup>26</sup>. En dicho estudio, la inflamación sinovial se evaluó mediante exploración clínica. Desde entonces se han producido avances en la valoración de la sinovitis mediante técnicas de imagen tales como la ecografía musculoesquelética, que es mucho más sensible.

El objetivo primario de este estudio piloto fue evaluar el efecto del CS en la sinovitis de la *knee osteoarthritis* (KOA, «artritis de rodilla») mediante ecografía, de acuerdo con las definiciones del grupo de expertos OMERACT<sup>4</sup>. En el grupo control se incluyó a pacientes de KOA tratados con paracetamol (PCT). Además, en un esfuerzo para contribuir a la comprensión de los mecanismos bioquímicos implicados en el proceso de inflamación sinovial, se determinaron los niveles en plasma y LS de diversas citocinas proinflamatorias, quimiocinas y NP, y se correlacionaron con la presencia de sinovitis. Por último, se compararon estos resultados entre los 2 grupos de tratamiento.

## Métodos

### Diseño del estudio y participantes

Este ensayo aleatorizado, ciego simple y controlado fue realizado en la Unidad de Reumatología del Hospital del Mar en

Barcelona (España). Se incluyó en el mismo a 70 pacientes de KOA con edades  $\geq 40$  años.

Los principales criterios de inclusión fueron el cumplimiento de los criterios de clasificación clínica para KOA del *American College of Rheumatology*<sup>27</sup>, la presencia de OA radiográfica en la articulación de la rodilla, definida como grado 2 o 3 según la escala de Kellgren y Lawrence (K&L), y la presencia de inflamación o derrame articular en el examen clínico. Los principales criterios de exclusión incluyeron cualquier enfermedad grave (tales como insuficiencia cardíaca descompensada, diabetes, fibromialgia, insuficiencia renal, enfermedad hepática o cáncer), OA secundaria y el uso de algún fármaco que afectara a las variables examinadas (por ejemplo, la administración de corticosteroides orales o intraarticulares, o cualquier SYSADOA durante los 3 meses previos a la inclusión en el estudio, o cualquier fármaco antiinflamatorio no esteroideo durante el período de un mes anterior a la inclusión).

El estudio se llevó a cabo según las directrices sobre buenas prácticas clínicas y la Declaración de Helsinki. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético del Parc de Salut Mar (2007/2846/I), y se obtuvo el consentimiento informado de los participantes con anterioridad a su inclusión. El ensayo fue registrado en la base de datos ISRCTN (ISRCTN64282813).

### Tratamientos

Tras el examen inicial, se asignó a los pacientes aleatoriamente el tratamiento con CS (800 mg de administración oral, una vez al día; Condrosan<sup>®</sup>, Bioibérica, S. A., España) o PCT (3 g de administración oral, diaria; Pensa Pharma, S.A., España), durante 6 meses. La asignación de tratamiento a cada paciente se realizó mediante aleatorización estratificada basada en la edad y el sexo. Se permitió el uso de hasta 112,5 mg/diarios de tramadol como único analgésico de rescate para ambos grupos.

### Evaluaciones

Los participantes fueron valorados a tiempo basal, 6 semanas, 3 y 6 meses. Se realizó una radiografía de rodilla inicial para evaluar la gravedad de la KOA basada en la escala K&L<sup>28</sup> y se registraron las características demográficas (edad, sexo, altura, peso). En cada visita, se realizaron las siguientes valoraciones: valoración física; grosor de la membrana sinovial y derrame, evaluados mediante ecografía; autovaloración del dolor de rodilla utilizando una escala visual analógica de 10 cm (EVA); función articular, utilizando el índice Lequesne; y extracción de sangre periférica. En todas las visitas se realizó artrocentesis guiada mediante ecografía a todos los pacientes, con extracción total de LS, incluso cuando el derrame no era aparente. En algunos casos no se obtuvo LS tras la aspiración.

### Parámetros ecográficos

El examen de los pacientes se realizó con flexión de rodilla a 45° y extensión total. Los valores del grosor máximo de la membrana sinovial y del derrame se midieron en milímetros en el receso suprarrotuliano del eje longitudinal utilizando un dispositivo ecográfico GE Logiq-5 Expert de alta resolución con transductor de matriz lineal de 7-12 MHz. Se identificó la sinovitis (hipertrofia y/o derrame sinovial) de acuerdo con la definición propuesta por el grupo de OMERACT<sup>4</sup>. Se consideró presencia de hipertrofia sinovial si los valores de grosor eran superiores a 4 mm; y para el derrame, aquellos en que la profundidad máxima de los recesos suprarrotulianos fuera superior a 4 mm<sup>3,4</sup>. Se registró también la presencia de hipertrofia o derrame sinovial en las bolsas medial y lateral. Un único investigador experto, que desconocía el régimen de tratamiento del paciente, llevó a cabo todas las mediciones.

### Cuantificación de los mediadores inflamatorios

Los mediadores inflamatorios se cuantificaron en el LS y el suero obtenido en cada visita del paciente. Se separó mediante centrifugación el plasma obtenido de la muestra de sangre periférica, y se almacenó a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta la realización de su análisis. El LS se trató de inmediato con 1  $\mu\text{g/ml}$  de hialuronidasa (Sigma Chemical, St. Louis, MO, EE. UU.), se centrifugó, y se almacenó a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis.

La concentración de IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 humana fue determinada mediante análisis multiplex de citocinas basado en Luminex<sup>®</sup> (Affymetrix, San Diego, California), con un rango de concentración para todas las citocinas que se fijó entre 0,61 y 10.000 pg/ml.

Las quimiocinas humanas (CXCL-16, MCP-1, RANTES y fractalquina) se midieron mediante análisis por inmunoabsorción ligado a enzimas. Las quimiocinas humanas fueron adquiridas de Pepro-Tech (Londres, Reino Unido), los pares de anticuerpos para todas las quimiocinas humanas de R&D Systems (Abingdon, Reino Unido), la neutravidin-peroxidasa de rábano de Perbio Science (Cheshire, Reino Unido), y el sustrato K-Blue<sup>®</sup> de Neogen (Lexington, KY, EE. UU.). El rango de concentración para CXCL-16 se situó entre 0,3 y 80 pM; para MCP-1 y RANTES, entre 0,15 y 160 pM; y para fractalquina, entre 2,14 y 571,4 pM.

Los niveles de NP (VIP, CRF y UCN1) se midieron mediante inmunanálisis enzimático, utilizando un kit comercial con arreglo a las instrucciones del fabricante (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Karlsruhe, Alemania). Las concentraciones mínimas detectables fueron de 0,12 ng/ml (VIP) y 0,3 ng/ml (CRF y UCN1).

Para averiguar los mediadores que desempeñan un papel en la aparición o reversión de la sinovitis, se analizó su variación entre el estado basal y los 4 tiempos estudiados y se exploraron las potenciales asociaciones con los cambios en la concentración de cualquiera de los mediadores estudiados.

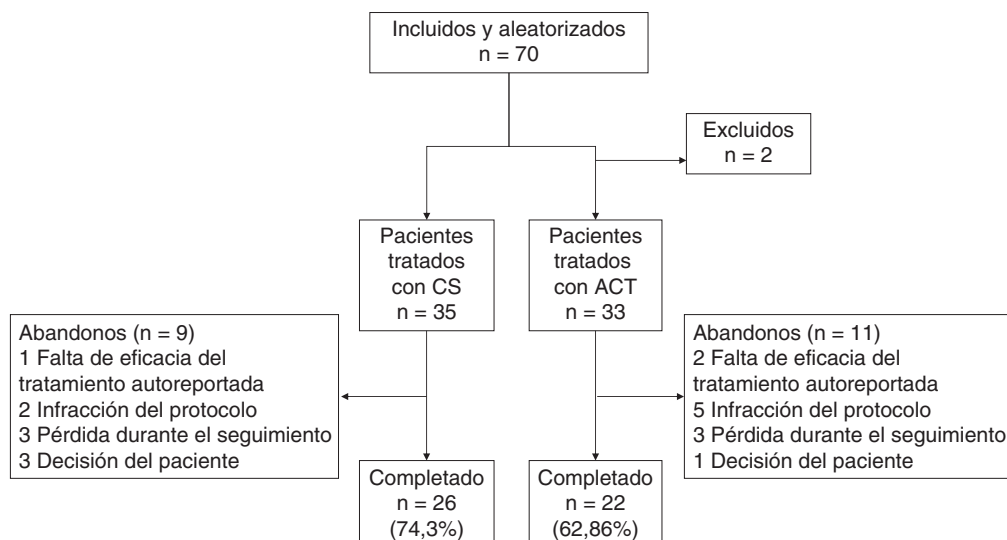
### Análisis estadístico

La variable principal para evaluar la eficacia del tratamiento fue el cambio en la presencia de la sinovitis. Para valorar las diferencias tanto en la presencia de la sinovitis como del derrame, entre el tiempo basal y los 6 meses, así como entre los tratamientos, se realizaron las pruebas de McNemar y  $\chi^2$ , respectivamente. Se evaluaron los cambios de los parámetros continuos entre visitas mediante las pruebas ANOVA para medidas repetidas, t-test pareado (para las muestras paramétricas) y Wilcoxon (para las muestras no paramétricas). Para comparar la eficacia entre tratamientos se utilizaron las pruebas t-test independiente y U de Mann-Whitney. Todos los análisis especificados se realizaron con un nivel de significación del 5% utilizando una prueba bilateral y el software SPSS<sup>®</sup> v. 12.0.

### Resultados

#### Características demográficas y basales

De los pacientes inicialmente incluidos (población ITT), 48 completaron el estudio, 26 tratados con CS (74,3%) y 22 con PCT (62,86%) (población PP). Los principales motivos de pérdidas durante el seguimiento fueron desviaciones mayores al protocolo, la falta de eficacia del tratamiento o la decisión personal de abandonar el estudio (fig. 1). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio en los datos demográficos ni en los clínicos a tiempo basal, ni en la tasa de abandono, aunque esta fue un 44,4% superior en el grupo PCT que en el grupo CS (tabla 1). Se reportaron 15 acontecimientos adversos en 13 pacientes, que fueron clasificados como leves y no relacionados con los fármacos del estudio.

**Figura 1.** Diagrama de flujo que refleja los motivos de abandono de los pacientes a lo largo del período de estudio.**Tabla 1**  
Características clínicas basales y demográficas de los participantes en el estudio

	ITT		PP	
	CS (n = 35)	PCT (n = 35)	CS (n = 26)	PCT (n = 22)
Edad en años, media (DE)	70 (10)	70 (10)	68,62 (9,17)	70,82 (10,44)
Mujeres, n (%)	26 (74,3)	26 (74,3)	19 (73,1)	16 (72,7)
IMC, media (DE)	29,10 (4,48)	28,26 (4,66)	29,70 (4,82)	28,39 (5,13)
Grado radiológico K&L, n (%)				
III	27 (77,1)	28 (80)	20 (76,9)	19 (86,42)
II	8 (22,9)	6 (17,1)	6 (23,1)	3 (13,6)
EVA, media (DE)	53,06 (18,22)	53,63 (18,75)	52,23 (18,80)	48,95 (19,06)
Índice de Lequesne, media (DE)	11,81 (2,4)	10,26 (3,44)	11,29 (2,39)	10,27 (3,55)
Sinovitis, n (%)				
Presencia	23 (65,7)	24 (70,6)	18 (69,2)	15 (68,2)
Ausencia	12 (34,3)	10 (29,4)	8 (30,8)	7 (31,8)
Derrame en mm, media (DE)	3,17 (1,42)	3,95 (1,62)	3,02 (1,51)	4,10 (1,74)
Hipertrofia sinovial en mm, media (DE)	3,53 (1,94)	2,80 (2,23)	3,75 (1,96)	2,70 (2,31)

CS: condroitín sulfato; EVA: escala visual análogica; IMC: índice de masa corporal; ITT: intención de tratar; K&amp;L: Kellgren y Lawrence; PCT: paracetamol; PP: por protocolo.

([tabla 1 del material suplementario](#)) disponible en la versión [online](#) de este artículo).

### Análisis de eficacia

#### Presencia de sinovitis

No se encontraron diferencias en la proporción de pacientes que habían completado el estudio y que presentaron sinovitis durante la valoración clínica basal entre los 2 tratamientos (13 pacientes [65%] tratados con PCT frente a 18 [69,23%] tratados con CS [n = 26]). Sin embargo, se observaron diferencias significativas en el número de pacientes con sinovitis tras 6 meses de tratamiento (16 pacientes [80%] tratados con PCT frente a 9 [34,61%] tratados con CS;  $p = 0,002$ ), principalmente debido a la reducción significativa de la presencia de sinovitis en el grupo tratado con CS ( $p = 0,022$ ) ([tabla 2](#)). Al estratificar el efecto del tratamiento por la presencia/ausencia de sinovitis a tiempo basal, se observó un descenso significativo en el número de pacientes tratados con CS con sinovitis inicial (reducción de 18 a 7 pacientes [61,11%];  $p = 0,001$ ) y un notable incremento entre los pacientes tratados con PCT sin sinovitis inicial (presencia de 6 nuevos casos [85,71%];  $p = 0,031$ ). En ambos casos, se detectaron diferencias significativas entre los tratamientos con CS y PCT en relación con la presencia de sinovitis al finalizar

el período de estudio: 7 (38,89%) frente a 10 (76,92%) en el caso de los pacientes con sinovitis basal ( $p = 0,036$ ); y 2 (25%) frente a 6 (85,71%) en cuanto a pacientes sin sinovitis basal ( $p = 0,041$ ) ([tabla 2](#)).

#### Variables ecográficas

También se observaron diferencias significativas por separado en las 2 variables que definen la sinovitis (grosor de la membrana sinovial y presencia de derrame). En el grupo tratado con CS, se observó una reducción estadísticamente significativa del grosor de la membrana sinovial medido en cada visita ( $p = 0,001$ , datos no mostrados), mientras que el grupo tratado con PCT no reflejó un cambio general a nivel ecográfico. Al finalizar el estudio, el grosor de la membrana sinovial se redujo en 1,5 mm de media (39,83%,  $p = 0,003$ ) con el tratamiento de CS ([tabla 3](#)). Al estratificar según la presencia/ausencia de sinovitis a tiempo inicial, el tratamiento con CS mantuvo su efecto significativo en los pacientes con sinovitis basal ( $p = 0,001$  para la comparación entre todas las visitas; 1,9 mm [45,42%] de reducción del grosor sinovial tras 6 meses de tratamiento,  $p = 0,004$ ). Este análisis permitió la detección de diferencias significativas entre grupos en el grosor de la membrana sinovial tras 6 meses de tratamiento ([tabla 3](#)). Por el contrario, no se observaron diferencias en el grupo sin sinovitis inicial a nivel



**Tabla 2**  
Porcentaje de pacientes con sinovitis

	Tiempo basal	6 meses	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
<b>Pacientes totales</b>				
PCT (n = 20)	65% (n = 13)	80% (n = 16)	0,508	<b>0,002</b>
CS (n = 26)	69,23% (n = 18)	34,61% (n = 9)	<b>0,022</b>	
<b>Presencia basal de sinovitis</b>				
<i>Sí</i>				
PCT (n = 13)	100% (n = 13)	76,92% (n = 10)	0,250	<b>0,036</b>
CS (n = 18)	100% (n = 18)	38,89% (n = 7)	<b>0,001</b>	
<i>No</i>				
PCT (n = 7)	0% (n = 0)	85,71% (n = 6)	<b>0,031</b>	<b>0,041</b>
CS (n = 8)	0% (n = 0)	25% (n = 2)	0,507	

<sup>a</sup> Indica el valor de p entre los 2 puntos temporales.<sup>b</sup> Indica el valor de p entre los grupos de tratamiento a los 6 meses.

En negrita, valores por debajo del nivel de significancia.

**Tabla 3**  
Media (DE) del grosor de la membrana sinovial (mm) medido mediante ecografía

	Tiempo basal	6 meses	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
<b>Pacientes totales</b>				
PCT (n = 20)	2,630 (2,36)	3,135 (2,25)	0,285	<b>0,008</b>
CS (n = 26)	3,746 (1,96)	2,254 (1,66)	<b>0,003</b>	
<b>Presencia basal de sinovitis</b>				
<i>Sí</i>				
PCT (n = 13)	2,438 (2,92)	2,785 (2,56)	0,609	<b>0,035</b>
CS (n = 18)	4,122 (2,21)	2,250 (1,48)	<b>0,004</b>	
<i>No</i>				
PCT (n = 7)	2,986 (0,67)	3,786 (1,48)	0,174	0,133
CS (n = 8)	2,900 (0,85)	2,263 (2,14)	0,395	

<sup>a</sup> Indica el valor de p calculado entre los 2 puntos temporales.<sup>b</sup> Indica el valor de p entre los grupos de tratamiento para las diferencias observadas entre el tiempo basal y tras 6 meses de tratamiento.

En negrita, valores por debajo del nivel de significancia.

ecográfico. La presencia de derrame durante el seguimiento a los 6 meses difirió por grupo de tratamiento (9 [45%] en los pacientes tratados con PCT frente a 4 [15,38%] en los pacientes tratados con CS; p = 0,0247) (datos no mostrados).

#### Variables clínicas

Al analizar globalmente los niveles de dolor medidos mediante EVA en las 4 visitas, se observaron diferencias significativas únicamente en los pacientes tratados con CS y sin sinovitis basal (p = 0,028, datos no mostrados). Sin embargo, al tener en cuenta únicamente el tiempo final de tratamiento, se observó una reducción significativa no solo en este subgrupo (19,625 puntos [34,43%] de disminución; p = 0,04), sino también en el conjunto total de pacientes tratados con CS (11,420 puntos [21,87%] de disminución; p = 0,0049). No se observaron cambios significativos en el tratamiento con PCT (tabla 4).

La comparación global de los datos del índice de Lequesne obtenidos en las 4 visitas reflejó diferencias significativas únicamente en el tratamiento con CS (p < 0,001 para los pacientes totales y el subgrupo de pacientes con sinovitis inicial; p = 0,002 para los pacientes sin sinovitis basal, datos no mostrados). Al finalizar el tratamiento, ambas terapias habían mejorado considerablemente la función articular (3,616 puntos [31,97%] de reducción en el grupo tratado con CS, p < 0,001; 2,300 puntos [21,4%] de reducción en el grupo tratado con PCT, p = 0,016). Se obtuvieron datos similares en las subpoblaciones, al estratificarse el análisis por el estado basal de sinovitis, excepto por la falta de diferencias significativas en los pacientes tratados con PCT sin sinovitis basal (tabla 5).

#### Mediadores inflamatorios

La aparición de sinovitis se vio acompañada de un considerable incremento de la concentración de IL-8 y VIP en el fluido sinovial (p = 0,022 y p = 0,013, respectivamente) y de un incremento cuasi

significativo de la concentración de fractalquina (p = 0,051) en comparación con los pacientes sin cambios o reversión en la presencia de sinovitis (fig. 2A, B y C, respectivamente). Los restantes mediadores estudiados reflejaron una concentración comparable entre los 3 grupos establecidos (aparición, reversión o ausencia de cambio de la sinovitis). Para clarificar si estos parámetros sinoviales desempeñaban un papel en los efectos observados en este estudio, se analizó la asociación entre los cambios de la concentración y el grupo de tratamiento. No se detectaron cambios significativos en cuanto a concentración entre las visitas de cualquier grupo de tratamiento, aunque los cambios de concentración global para RANTES y UCN difirieron considerablemente entre los 2 tratamientos (p = 0,046, p = 0,030, respectivamente). De manera más específica, la concentración de RANTES fue estable en los pacientes tratados con PCT, mientras que se detectó una reducción en los grupos tratados con CS (fig. 3A). La concentración de UCN se incrementó en los pacientes tratados con CS, detectándose la tendencia contraria en el grupo tratado con PCT (fig. 3B). No se observaron cambios significativos en la concentración de biomarcadores séricos.

#### Discusión

En 2002, el *National Institutes of Health* de EE. UU. patrocinó el estudio GAIT para evaluar el efecto de la glucosamina, el CS, una combinación de ambos y el celecoxib frente a placebo en los pacientes con KOA. La inflamación y/o el derrame articular se evaluaron como clínicamente presentes o ausentes al inicio y final del estudio. Los resultados mostraron que CS y celecoxib mejoraban considerablemente la inflamación sinovial. En 2005, el grupo ecográfico OMERACT propuso una definición de consenso de la sinovitis. Nuestro estudio tuvo como objetivo valorar mediante ecografía el efecto del tratamiento con CS frente a PCT sobre la sinovitis, basándose en

**Tabla 4**  
Media (DE) de la puntuación en la escala visual analógica

	Tiempo basal	6 meses	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
<b>Pacientes totales</b>				
PCT (n=22)	51,150 (16,72)	38,850 (27,67)	0,074	0,918
CS (n=26)	52,231 (18,80)	40,808 (21,98)	<b>0,049</b>	
<b>Presencia basal de sinovitis</b>				
Sí				
PCT (n=15)	52,615 (8,36)	40,769 (28,49)	0,123	0,698
CS (n=18)	50,111 (20,72)	42,333 (22,36)	0,291	
No				
PCT (n=7)	48,429 (27,07)	35,286 (27,90)	0,381	0,681
CS (n=8)	57,000 (13,46)	37,375 (22,18)	<b>0,040</b>	

<sup>a</sup> Indica el valor de p calculado entre los 2 puntos temporales.<sup>b</sup> Indica el valor de p entre los grupos de tratamiento para las diferencias observadas entre el tiempo basal y tras 6 meses de tratamiento.

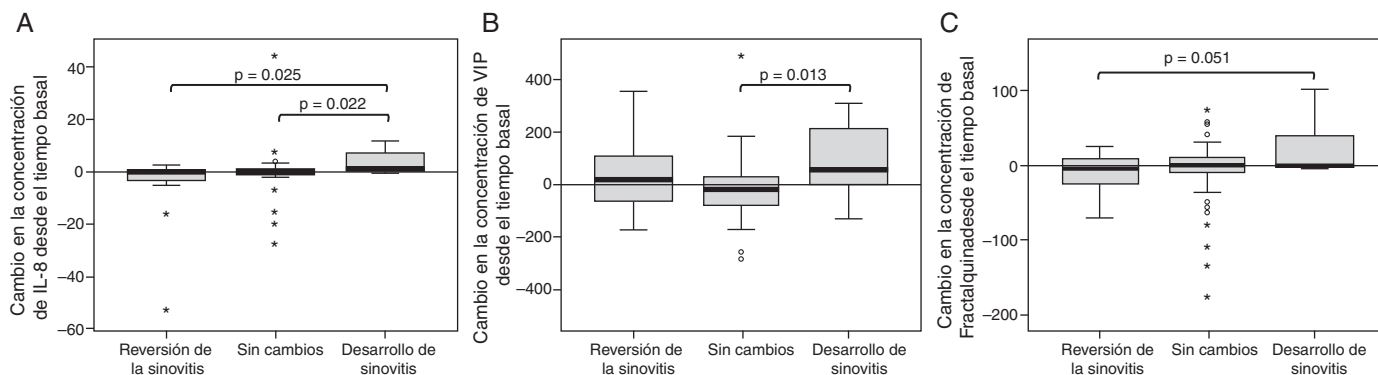
En negrita, valores por debajo del nivel de significancia.

**Tabla 5**  
Media (DE) de la puntuación del índice de Lequesne

	Tiempo basal	6 meses	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
<b>Pacientes totales</b>				
PCT (n=22)	10,750 (3,40)	8,450 (4,58)	<b>0,016</b>	0,218
CS (n=26)	11,308 (2,40)	7,692 (3,27)	<b>&lt;0,001</b>	
<b>Presencia basal de sinovitis</b>				
Sí				
PCT (n=15)	11,077 (2,87)	8,000 (4,40)	<b>0,004</b>	0,607
CS (n=18)	11,222 (2,21)	7,500 (3,43)	<b>&lt;0,001</b>	
No				
PCT (n=7)	10,143 (4,41)	9,286 (5,15)	0,665	0,263
CS (n=8)	11,500 (2,93)	8,125 (3,04)	<b>0,003</b>	

<sup>a</sup> Indica el valor de p calculado entre los 2 puntos temporales.<sup>b</sup> Indica el valor de p entre los grupos de tratamiento para las diferencias observadas entre el tiempo basal y tras 6 meses de tratamiento.

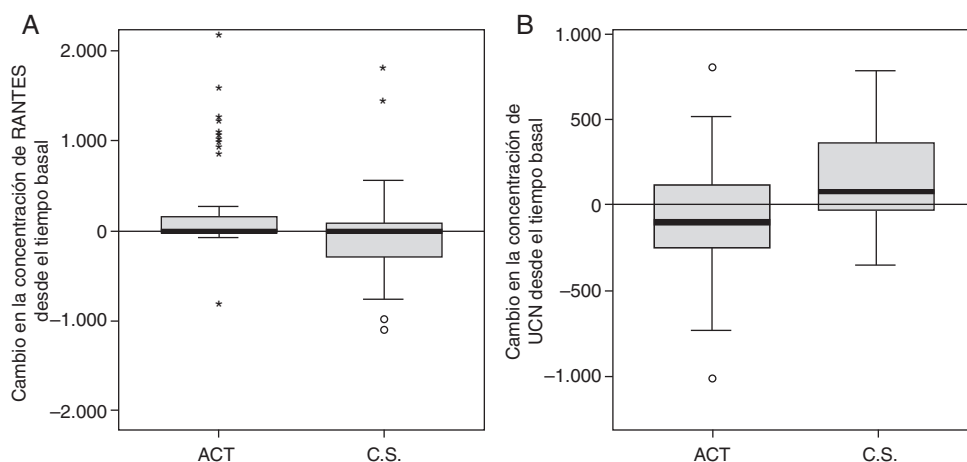
En negrita, valores por debajo del nivel de significancia.

**Figura 2.** Cambio en la concentración de IL-8 (A), VIP (B) y fractalina (C) desde el tiempo basal, según los cambios en la presencia de sinovitis en los pacientes. IL-8: interleucina 8; VIP: vasoactive intestinal polypeptide («polipéptido intestinal vasoactivo»).

la definición de los expertos de OMERACT. Además, exploramos los cambios en los síntomas clínicos y cuantificamos los niveles de quimiocinas, interleucinas y NP en ambos grupos.

Observamos que la incidencia de sinovitis fue considerablemente inferior tras 6 meses de tratamiento en los pacientes tratados con CS en comparación con el grupo tratado con PCT. Aunque el estado de la sinovitis se modificó significativamente en el total del grupo tratado con CS, un análisis más profundo reflejó una reducción considerable de la presencia de sinovitis entre los pacientes tratados con CS y un incremento significativo de la aparición de sinovitis entre los pacientes tratados con PCT. Se observaron resultados similares en cuanto al grosor de la membrana sinovial, con una disminución significativa entre los pacientes tratados con CS. Estos datos evidencian que CS podría tener un efecto doble, reduciendo la presencia de sinovitis pero también impidiendo su aparición, principalmente mediante el efecto sobre la hipertrofia

de la membrana sinovial. Estos resultados concuerdan con el efecto antiinflamatorio del CS descrito anteriormente. Dado que la inflamación está estrechamente relacionada con la percepción del dolor, esta reducción de la sinovitis puede constituir uno de los mecanismos por los cuales el CS reduce el dolor e incrementa la funcionalidad. Ciertos ensayos clínicos y metaanálisis previos en los que se compara el CS con placebo han reflejado que la administración de CS está asociada a la mejoría clínica general, una mejor calidad de vida y un beneficio lento aunque estable a la hora de reducir el dolor articular<sup>22,23,25</sup>. Nuestros resultados coinciden mostrando también que el efecto clínico de CS es superior al de PCT a la hora de reducir los valores tanto de EVA como del índice de Lequesne. La mayor adherencia al seguimiento observada en el grupo CS puede estar relacionada con esta disminución significativa en los valores de EVA y del índice de Lequesne, y con la reducción de la presencia de sinovitis. Estos resultados deberían ser considerados



**Figura 3.** Cambios en las concentraciones de RANTES (A) y UCN (B) desde el tiempo basal, según tratamiento. CS: condroitín sulfato; PCT: paracetamol; RANTES: *regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*; UCN: urocortina.

en la práctica clínica, a la vista de los elevados índices de prescripción de PCT para los pacientes con KOA, ya que el tratamiento con CS ha demostrado mayor eficacia no solo en la reducción de la presencia de sinovitis, sino también en la prevención de su desarrollo, lo que demuestra que tanto pacientes con presencia como con ausencia de sinovitis obtendrían mayor beneficio con la prescripción de CS.

Con el fin de determinar los mediadores inflamatorios que intervienen en la aparición de la sinovitis, estudiamos la asociación entre las variaciones de la concentración de los biomarcadores y los cambios en la presencia de la sinovitis. Analizando los resultados de manera independiente al tratamiento aplicado, encontramos una reducción de las concentraciones de VIP e IL-8 en los pacientes en los que revertía su sinovitis, en comparación con los que la desarrollaban. Sin embargo, los efectos protectores y beneficiosos del CS están mediados por otras vías que implican a RANTES y UCN. Las quimiocinas tienen un papel importante en el tratamiento de diversos factores de la inflamación, tales como los leucocitos y los macrófagos, y en el control del reclutamiento y la activación celular. Tanto RANTES como su receptor son producidos no solo por las células T, sino también por los fibroblastos, los condrocitos y los osteoblastos. Además de su función como quimioatrayente y activador de los monocitos, los eosinófilos y los basófilos, RANTES inhibe la síntesis de PG e induce la expresión de MMP-1, MMP-3 e iNOS, así como la degradación de la matriz extracelular del cartilago<sup>9,10</sup>.

El comportamiento de la concentración de UCN en el LS reflejó tendencias opuestas dependiendo del tratamiento. El incremento de la concentración de UCN en el grupo tratado con CS es consistente con un reciente estudio *in vitro* que describió un efecto condroprotector de UCN a través de la reducción de la apoptosis por parte de un intermediario inflamatorio del NO<sup>29</sup>. Estudios previos reportaron que CS inhibe el NO<sup>19,30</sup> y, por tanto, la eficacia terapéutica que nosotros observamos podría deberse en parte a esta vía.

La falta de detección de más diferencias significativas en las tendencias observadas entre el tratamiento y los cambios en la presencia de la sinovitis puede ser reflejo de que los cambios no podrían detectarse debido al tamaño de la muestra disponible. Además, hemos trabajado con cambios en la concentración de los biomarcadores, que se ven influidos por el volumen articular derramado. Como la sinovitis se ve acompañada de un mayor volumen de LS, la concentración de biomarcadores en estos pacientes podría verse diluida, evitando la detección de diferencias potencialmente significativas. No se observaron diferencias en las muestras séricas, debido probablemente a la secreción local predominante de

los mediadores estudiados por parte de las células activadas en la membrana sinovial y los condrocitos.

El presente estudio tiene diversas limitaciones que deben tenerse en cuenta. Una de ellas es el diseño ciego simple. Sin embargo, se trata de un estudio piloto cuyos fines son meramente exploratorios; en este contexto, el diseño ciego simple puede impulsar investigaciones futuras. El número inicial de pacientes incluidos fue adecuado para un estudio piloto, aunque las pérdidas durante el seguimiento redujeron el número final de pacientes evaluados. Por lo tanto, son necesarios estudios adicionales que incluyan una muestra de mayor tamaño a fin de confirmar los resultados obtenidos. Asimismo, las técnicas de inmunoanálisis son especialmente adecuadas para detectar los componentes hallados en una baja concentración, pero su sensibilidad se ve influida por los límites de detección. Cuando la concentración del mediador se halló por debajo de este límite, asignamos el valor inferior de la curva estándar y, por tanto, los valores reales podrían ser inferiores a los reportados, pudiendo producir diferencias imprecisas o falsos negativos entre las mediciones. Por último, no se realizaron correcciones de pruebas múltiples debido a que el estudio fue diseñado como análisis exploratorio de datos, sin hipótesis fisiopatológicas previamente especificadas.

También cabe destacar que CS es un producto de origen biológico, cuyo contenido de grupos sulfato depende de la especie animal a partir de la que se ha preparado la materia prima, así como del control de purificación realizado. Por tanto, los resultados presentados aquí no pueden extrapolarse a otros preparados de CS.

Nuestros resultados reflejan la capacidad de CS no solo para revertir la presencia de sinovitis asociada a OA, confirmando los resultados publicados en el estudio GAIT, sino también para evitar su aparición. Además, el estudio corrobora el efecto beneficioso del tratamiento con CS sobre el dolor de rodilla y la función articular. El efecto antiinflamatorio de CS parece estar mediado por vías en las que intervienen RANTES y UCN.

## Financiación

Este estudio fue financiado mediante becas del Ministerio Español de Economía y Competencia (SAF2011-23777, SAF2014-57845R); el Instituto de Salud Carlos III, Ministerio Español de Salud (PI12/00758, RETICS RD08/0075, RIER RD12/0009/0002, RIER RD08/0075/0016); fondos FEDER de la Unión Europea (VI PNDE I + D + i); y becas de investigación de la Generalitat Valenciana (GVACOMP2014-016 y PROMETEO II/2013/014) y de la Comunidad

Autónoma de Madrid (S2010/BMD-2350). PE y SPG recibieron becas predoctorales (FPU) del Ministerio Español de Educación.

### Conflicto de intereses

Se ha depositado una solicitud de patente (P201230827) para el uso de VIP como marcador pronóstico en enfermedades autoinmunitarias por parte de la *Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Universitario de La Princesa* en la Oficina Española de Patentes y Marcas. El nombre completo de la solicitud de patente es «Utilización de VIP como marcador pronóstico en enfermedades autoinmunes». Los autores declaran no tener ningún otro conflicto de interés.

### Agradecimientos

Queremos agradecer a Isabel Padró su contribución al tratamiento de datos y muestras, a Mònica Gratacòs su contribución a la preparación y edición del manuscrito, y a Elaine Lilly, Ph. D., su contribución a la redacción en lengua inglesa.

### Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.045>.

### Bibliografía

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163-96.
2. Crema MD, Felson DT, Roemer FW, Niu J, Marra MD, Zhang Y, et al. Peripatellar synovitis: Comparison between non-contrast-enhanced and contrast-enhanced MRI and association with pain. The MOST study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21:413-8.
3. Conaghan P, D'Agostino MA, Ravaud P, Baron G, Le Bars M, Grassi W, et al. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 2: Exploring decision rules for clinical utility. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1710-4.
4. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32:2485-7.
5. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:33-42.
6. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*. 2002;39:237-46.
7. Miller RE, Tran PB, Das R, Ghoreishi-Haack N, Ren D, Miller RJ, et al. CCR2 chemokine receptor signaling mediates pain in experimental osteoarthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:20602-7.
8. Leonov A, Trofimov S, Ermakov S, Livshits G. Quantitative genetic study of amphiregulin and fractalkine circulating levels-Potential markers of arthropathies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:737-42.
9. Pierzchala AW, Kusz DJ, Hajduk G. CXCL8 and CCL5 expression in synovial fluid and blood serum in patients with osteoarthritis of the knee. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2011;59:151-5.
10. Alaaeddine N, Olee T, Hashimoto S, Creighton-Achermann L, Lotz M. Production of the chemokine RANTES by articular chondrocytes and role in cartilage degradation. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1633-43.
11. Kaneko S, Satoh T, Chiba J, Ju C, Inoue K, Kagawa J. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis. *Cytokines Cell Mol Ther*. 2000;6:71-9.
12. Sutton S, Clutterbuck A, Harris P, Gent T, Freeman S, Foster N, et al. The contribution of the synovium, synovial derived inflammatory cytokines and neuropeptides to the pathogenesis of osteoarthritis. *Vet J*. 2009;179:10-24.
13. Tsatsanis C, Androulidaki A, Dermizaki E, Gravanis A, Margioris AN. Corticotropin releasing factor receptor 1 (CRF1) and CRF2 agonists exert an anti-inflammatory effect during the early phase of inflammation suppressing LPS-induced TNF-alpha release from macrophages via induction of COX-2 and PGE2. *J Cell Physiol*. 2007;210:774-83.
14. Baigent SM. Peripheral corticotropin-releasing hormone and urocortin in the control of the immune response. *Peptides*. 2001;22:809-20.
15. Perez-Garcia S, Juarranz Y, Carrion M, Gutierrez-Canas I, Margioris A, Pablos JL, et al. Mapping the CRF-urocortins system in human osteoarthritic and rheumatoid synovial fibroblasts: Effect of vasoactive intestinal peptide. *J Cell Physiol*. 2011;226:3261-9.
16. Juarranz Y, Gutierrez-Canas I, Santiago B, Carrion M, Pablos JL, Gomariz RP. Differential expression of vasoactive intestinal peptide and its functional receptors in human osteoarthritic and rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1086-95.
17. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: An updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 1:S28-31.
18. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAs. *Pharmacol Ther*. 2014;142:362-74.
19. Campo GM, Avenoso A, Campo S, D'Ascola A, Traina P, Sama D, et al. Glycosaminoglycans modulate inflammation and apoptosis in LPS-treated chondrocytes. *J Cell Biochem*. 2009;106:83-92.
20. Monfort J, Nacher M, Montell E, Vila J, Verges J, Benito P. Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500-730 kda) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Drugs Exp Clin Res*. 2005;31:71-6.
21. Wandel S, Juni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: Network meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4675.
22. Henrotin Y, Mathy M, Sanchez C, Lambert C. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: From *in vitro* studies to clinical recommendations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2:335-48.
23. Hochberg M, Chevalier X, Henrotin Y, Hunter DJ, Uebelhart D. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: What's the evidence? *Curr Med Res Opin*. 2013;29:259-67.
24. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007;11:125-38.
25. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD005614.
26. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354:795-808.
27. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29:1039-49.
28. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:494-502.
29. Intekhab-Alam NY, White OB, Getting SJ, Petsa A, Knight RA, Chowdrey HS, et al. Urocortin protects chondrocytes from NO-induced apoptosis: A future therapy for osteoarthritis? *Cell Death Dis*. 2013;4:e717.
30. Campo GM, Avenoso A, Campo S, Traina P, D'Ascola A, Calatroni A. Glycosaminoglycans reduced inflammatory response by modulating toll-like receptor-4 in LPS-stimulated chondrocytes. *Arch Biochem Biophys*. 2009;491:7-15.